

# Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы)

В.Н.Прилепская<sup>✉</sup>, А.Б.Летуновская, А.Е.Донников

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России.  
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Обзор посвящен современным представлениям о микробиоценозе влагалища при использовании гормональной контрацепции, рассмотрены современные методы исследования и оценки состояния вагинального микробиоценоза.

**Ключевые слова:** гормональная контрацепция, микробиоценоз влагалища, ПЦР, Фемофлор.

<sup>✉</sup>vPrilepskaya@mail.ru

**Для цитирования:** Прилепская В.Н., Летуновская А.Б., Донников А.Е. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (2): 4–13.

## Vaginal microbiocenosis and citocine genes polymorphism as the female health marker (literature review)

V.N.Prilepskaya<sup>✉</sup>, A.B.Letunovskaya, A.E.Donnykov

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
1179974, Russian Federation, Moscow, ul.Akademika Oparina, d. 4

The review is devoted to modern notions of vaginal microbiocenosis and the use of hormonal contraception as well as modern methods of researching and assessing vaginal microbiocenosis.

**Key words:** hormonal contraception, vaginal microbiocenosis, PCR, Femoflor.

<sup>✉</sup>vPrilepskaya@mail.ru

**For citation:** Prilepskaya V.N., Letunovskaya A.B., Donnikov A.E. Vaginal microbiocenosis and citocine genes polymorphism as the female health marker (literature review). Gynecology. 2015; 17 (2): 4–13.

## Особенности существования микроорганизмов во влагалище

Симбиотная микрофлора человека является обязательным и полноправным участником разных физиологических процессов, протекающих в организме. По мнению ряда исследователей, бактериальные клетки составляют своеобразный «экстракорпоральный» орган, который имеет свои функции, критерии и показатели функционального состояния. Нарушения состава и функции нормальной микрофлоры человека могут приводить к развитию многих инфекционных и соматических заболеваний [35].

Организм человека находится в постоянном контакте с огромным количеством микробов окружающей среды. Между этой микрофлорой и всеми открытыми эконизмами человеческого организма происходит постоянная циркуляция микроорганизмов. Тем не менее микробиоценозы разных органов характеризуются определенным видовым постоянством, что свидетельствует о существовании эффективных механизмов, осуществляющих контроль и регуляцию численности различных видов. Важную роль в этом процессе играет сама микрофлора.

Микробиоценоз – это устойчивое сообщество микроорганизмов в определенной среде обитания, и о нем написано очень много статей и книг. Однако изучение разных его аспектов по-прежнему актуально, в этой связи условия существования, состав микробиоценоза являются предметом научно-медицинских исследований. К чему приводят нарушения микробиоценоза? Как поддержать или восстановить нарушенный микробиоценоз? Это проблемы, от решения которых во многом зависит здоровье человека.

### Понятие дисбиоза

Традиционно заболевания урогенитального тракта, ассоциированные с микроорганизмами, принято делить на вагиниты (специфические и неспецифические) и бактериальный вагиноз (БВ), который большинство авторов относят к

дисбиозу. Основным дифференцирующим критерием являются наличие клинических признаков воспаления и выраженной лейкоцитарная реакция при вагинитах и отсутствие таковых при БВ. В клинической практике часто происходит смешение этих понятий. Еще больше путаницы вносит попытка привязать наличие определенных («маркерных») микроорганизмов к той или иной нозологии. Как это часто бывает, терминологическая путаница отражает сложность проблемы классификации данных состояний.

Патогенные свойства условно-патогенных микроорганизмов проявляются лишь в определенных условиях нарушения иммунного гомеостаза макроорганизма и местной колонизационной резистентности. Поэтому современная диагностика должна учитывать возможную этиологическую роль широкого спектра микроорганизмов, а не только какого-либо конкретного возбудителя, как при диагностике инфекций, передаваемых половым путем [2]. Сегодня применительно к условно-патогенным микроорганизмам все чаще используется термин «дисбиотические нарушения», или «дисбиоз», в отличие от инфекций, передаваемых половым путем, которые характерны классическим инфекционно-воспалительным процессом.

### Состав микробиоценоза

#### влагалища клинически здоровой женщины

Достижения научно-технического прогресса, в частности, возросший уровень исследований в области клинической микробиологии, позволили по-новому оценить значение микрофлоры для организма человека. В настоящее время принято рассматривать симбиотные микроорганизмы как неотъемлемую часть организма-хозяина, выполняющую разнообразные жизненно важные функции. Как и другие микробиоценозы, вагинальная микробиоценоза состоит из постоянно обитающих микроорганизмов (индигенная, автохтонная микрофлора) и транзитных (аллохтонная, случайная микрофлора).

Таблица 1. Частота встречаемости основных видов лактобактерий в различных популяциях

Популяция	<i>L. acidophilus</i>	<i>L. iners</i>	<i>L. gasseri</i>	<i>L. delbrueckii</i>	<i>L. jensenii</i>	<i>L. crispatus</i>
Мексиканки, %	78	54	20	6		
Японки		39,8	33,7		29,6	61,2
Шведки	0	17,4	30,4		17,4	47,8
Китайки		68,0	85,0		43,0	94,0

Индигенная микрофлора доминирует по численности популяции, хотя количество видов, ее представляющих, невелико, в отличие от видового разнообразия транзиторных микроорганизмов, общая численность которых в норме не превышает 3–5% [15]. Состояние колонизационной резистентности влагалища связывают с резидентной микрофлорой, которая у женщин репродуктивного возраста представлена обширной группой лактобацилл. Благодаря специфической адгезии на эпителиальных клетках влагалища образуется биопленка, состоящая из микроколоний лактобацилл, окруженных продуктами их метаболизма – гликокаликсом.

### Облигатная или нормофлора влагалища

Нормальной микрофлоре принадлежит неоспоримая роль в поддержании состояния здоровья и гомеостаза организма. Нормальная микрофлора влагалища обеспечивает колонизационную резистентность генитального тракта. Колонизационная резистентность подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры, что предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами, или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микроценоза, и распространение их за пределы экологической ниши [6].

Нормофлора представлена несколькими видами лактобактерий [27] и составляет основу биоценоза влагалища. Абсолютное количество лактобактерий может колебаться в достаточно широких пределах и требует количественной оценки. По данным разных авторов, количество лактобацилл во влагалище здоровой женщины составляет от  $10^5$  до  $10^9$  КОЕ/мл, что примерно равно 95% всей микрофлоры влагалища. Анаэробная флора во влагалище превалирует по отношению к аэробной как 10:1.

Представление о *Lactobacillus acidophilus* как о практически единственном представителе нормальной микрофлоры влагалища со времен Додерлейна непоколебимо просуществовало почти столетие. Только с внедрением молекулярно-генетических методов исследования появилась возможность на новом методическом уровне изучать особенности видового состава нормофлоры влагалища. На сегодня показано, что из более чем 150 видов лактобактерий во влагалище здоровой женщины встречаются менее 10 [73]. При этом наблюдаются существенные различия в этнических группах женщин и регионах мира.

Несмотря на разнообразие видового состава лактобацилл, выделяемых из влагалища здоровых женщин (более 10 видов), не удается определить ни одного вида, который присутствовал бы у всех женщин [1]. Чаще всего удается выделить следующие виды лактобацилл: *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. casei*, *L. leishmanii*, *L. plantarum* (табл. 1).

По данным В.В.Муравьевой, при обследовании 40 здоровых женщин обнаружены лактобациллы 7 видов. Среди выделенных штаммов *L. acidophilus* составили 42,8%, *L. paracasei* – 18,6%, *L. fermentum* – 14,3%, *L. plantarum* – 11,4% [25]. Остальные виды встречались в единичных случаях. По данным других авторов, изучавших частоту выделения различных микроорганизмов из влагалища здоровых женщин, установлено наличие лактобацилл у 94,6% обследованных. При идентификации 135 штаммов лактобацилл 88,9% отнесены к виду *L. acidophilus*, другие виды встречались значительно реже: *L. casei* – 8%, *L. fermentum* – 4%, *L. leishmanii* – 2%, *L. Cellobiosus* – 1% [25]. Тем не менее более поздние исследования показали, что истинная распространенность *L. acidophilus* гораздо меньше, а наиболее часто встречаются *L. crispatus* и *L. iners* [23]. Столь существенные различия

связаны со значительными трудностями культивирования разных видов лактобактерий [24, 27].

Показано, что различные виды лактобактерий по-разному взаимодействуют с представителями условно-патогенной микрофлоры. Так, *L. crispatus* и *L. jensenii* ингибируют рост *Staphylococcus aureus* и блокируют его адгезию на эпителиальных клетках [33]. В то же время, несмотря на то что, по данным литературы, *L. iners* достаточно часто присутствует в составе микробиоты влагалища клинически здоровых женщин, протективное значение этого вида остается спорным, а некоторые авторы даже полагают, что *L. iners* участвует в патогенезе БВ.

### Условно-патогенная микрофлора

В процессе эволюции часть микроорганизмов получила способность колонизировать влагалище человека. Одни микроорганизмы жизнеспособны в этом биотопе только определенное время, а затем уничтожаются защитными механизмами. Поэтому такая микрофлора половых органов названа временной – транзиторной. Транзиторная микрофлора – это микрофлора мочеполовых органов, постоянное присутствие которой нехарактерно для здорового человека и которая при определенных условиях может вызывать воспалительный процесс в мочеполовых органах и передаваться половым путем. Тем не менее ряд микроорганизмов способен длительное время персистировать во влагалище, несмотря на наличие механизмов, жестко ограничивающих их жизнедеятельность. В этих условиях может существовать широкий спектр потенциально патогенных микроорганизмов, не вызывающих при этом никаких патологических процессов. Важно отметить, что патогенные свойства данных микроорганизмов полностью сохраняются и могут проявиться в случае ослабления контроля со стороны биотопа. Такая флора получила название условно-патогенной. Условно-патогенная микрофлора влагалища представлена широким спектром грамположительных и грамотрицательных бактерий и несколькими видами грибов. Помимо лактобактерий в состав нормальной микрофлоры урогенитального тракта женщины входит широкий спектр микроорганизмов, насчитывающий, по приблизительным оценкам, более 300 различных видов. Часто среди анаэробов во влагалище здоровой женщины встречаются: пептококки и пептострептококки (33–77%), фузобактерии, *Mobiluncus*, клостридии.

Нутан с помощью использования метода амплификации и секвенирования рибосомальной РНК генов 16s показал, что в составе микрофлоры влагалища здоровых женщин могут преобладать как *Lactobacillus*, так и *Gardnerella vaginalis*, а также *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Pseudomonas* и *Streptococcus*. Новые молекулярные методы, используемые для изучения вагинальной микрофлоры, связаны с открытием того факта, что доминирующим микроорганизмом микрофлоры влагалища может быть также *Atopobium vaginae*. Данный микроорганизм недавно был признан распространенным влагалищным микроорганизмом, и его роль в развитии дисбиотических состояний нижнего отдела гениталий по-прежнему является предметом дискуссий. Вместе с тем исследование С.Bradshaw и соавт. показали, что 99% женщин с клинико-микробиологическим подтвержденным диагнозом БВ имеют положительный результат на полимеразно-цепную реакцию (ПЦР) на *G. vaginalis*, и 96% женщин с БВ имеют положительную реакцию ПЦР на *A. vaginae*.

Само по себе присутствие или отсутствие какого-либо вида из этого списка (например, *G. vaginalis* или *Candida* spp.) не несет практически никакой диагностической информации. Попытки качественного определения данных

микроорганизмов с помощью различных методов, имеющих разную чувствительность, часто приводят к противоречивым результатам и плохо согласуются с клиническими данными.

Причиной этого являются колебания численности микроорганизмов на фоне большой вариабельности общей обсемененности влагалища. Теперь стало очевидным, что различные тесты (иммуноферментный анализ, качественная ПЦР-диагностика), высоко значимые при инфекциях, которые вызваны абсолютными патогенами, не обеспечивают адекватную этиологическую диагностику при инфекциях, вызванных условно-патогенной микрофлорой.

Среди транзитных микроорганизмов влагалища чаще других удается выделить коагулазоотрицательные стафилококки, в первую очередь *S. epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Bacteroides* – *Prevotella* spp., *Mycoplasma hominis*, которые обычно присутствуют в умеренном количестве (до 4 lg КОЕ/мл). Столь же часто, но в меньшем количестве встречаются *Micrococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp., *Eubacterium* spp.

Среди сравнительно редко встречающихся микроорганизмов (менее чем у 10% обследованных) отмечают следующие виды: *Clostridium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *S. aureus*, *Neisseria* spp., *E. coli* и другие кокиформные бактерии, *Mycoplasma fermentans*, *G. vaginalis*, *Candida* spp.

Как видно из приведенного перечня, видовое разнообразие вагинальной микрофлоры велико, а возможные сочетания микроорганизмов столь многочисленны, что можно говорить лишь о некоторых общих тенденциях.

Так, большинство исследователей считают, что у здоровых женщин кроме лактобацилл чаще всего присутствуют непатогенные коринебактерии и коагулазоотрицательные стафилококки – у 60–80% обследованных [17]. Среди облигатно-анаэробных видов большинство исследователей обращают внимание на группу *Bacteroides-Prevotella*, что связано с высокой их значимостью как этиологических агентов при воспалительных заболеваниях гениталий.

Более поздние исследования показали, что наиболее высоких значений достигает количество двух групп микроорганизмов: *G. vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. и *Eubacterium* spp. [15].

#### Состояние микробиоценоза влагалища как маркер здоровья женщины

Частота оппортунистических инфекций влагалища в последние годы имеет тенденцию к росту, несмотря на все расширяющийся арсенал применяемых в клинической практике антимикробных средств [21]. Это обуславливает пристальный интерес исследователей к особенностям влагалищной нормофлоры. Показано, что качественные и количественные показатели микробиоценоза влагалища, а именно доля лактобактерий в общей бактериальной массе, соотношение групп микроорганизмов являются не только объективной характеристикой самого микробиоценоза [15], но и могут служить индикаторами нарушений, вызванных различными причинами [14, 16, 29].

#### Механизмы регуляции микробиоценоза влагалища

Важной особенностью влагалищного микробиоценоза является способность к динамической саморегуляции, проявляющейся в сохранении постоянства видового состава микробиоты. Описан целый ряд механизмов, с помощью которых поддерживается структура микробиоценоза влагалища. Часть этих механизмов реализуется самой микрофлорой, в которой ведущая роль принадлежит лактобактериям. Часть регулирующих воздействий исходит из организма женщины и чаще всего опосредуется через многослойный плоский эпителий, выстилающий влагалище.

Основными способами, которыми лактобактерии обеспечивают колонизационную резистентность влагалищного биоценоза, являются:

1. Адгезия лактобактерий к эпителиальным клеткам блокирует места связывания, что приводит к вытеснению условно-патогенной микрофлоры.

2. Продукция перекиси водорода.

3. Продукция молочной кислоты путем переработки гликогена из эпителиальных клеток влагалища приводит к снижению pH < 4,5, что создает неблагоприятные условия для патогенных микроорганизмов.

4. Продукция бактериоцинов и бактериоциноподобных субстанций.

Основными факторами, оказывающими влияние на микрофлору влагалища со стороны макроорганизма, являются локальный иммунитет и гормональный фон.

#### Блокирование мест связывания на поверхности эпителия

Неоспоримую роль в поддержании постоянства вагинальной экосистемы (колонизационной резистентности) отводят способности бактерий конкурировать за места обитания и продукты питания посредством адгезии на эпителиоцитах влагалища. Выраженность адгезии лактофлоры зависит от рецепторной активности эпителия, пик которой приходится на период овуляции, а минимальное проявление – накануне менструации. Способность лактобацилл прикрепляться к эпителиальным клеткам с последующим размножением зависит от их видовых характеристик. В ряде исследований установлено, что не только целые жизнеспособные клетки лактобацилл, но даже отдельные фрагменты успешно конкурируют за участки прикрепления на эпителиоцитах влагалища, препятствуя тем самым прикреплению (адгезии) транзитной микрофлоры.

#### Потребление гликогена

Из гликогена при участии клеточных ферментов образуются сахара мальтоза и декстроза, являющиеся питательной средой для молочнокислых бактерий (лактобацилл). По причине важности этого субстрата для поддержания микрофлоры гликоген входит в состав ряда препаратов для коррекции и профилактики нарушений биоценоза влагалища [30].

#### Продукция перекиси водорода

Размножению патогенных микроорганизмов также препятствуют образующаяся в результате жизнедеятельности лактобацилл перекись водорода, лизоцим и другие гликолитические ферменты. Лактобактерии, продуцирующие перекись водорода, при взаимодействии с пероксидазой цервикальной слизи и галоидными соединениями подавляют рост и размножение многих видов бактерий, в частности *G. vaginalis*, *Candida* spp., *Mobiluncus* spp. и анаэробов. Кроме того, лактобактерии синтезируют аминокислоты, лизоцим, антибиотикоподобные вещества (бактериоцины), которые также обладают антагонистической активностью в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры влагалища.

Ранее считалось, что способность продуцировать перекись водорода является основным фактором, обеспечивающим защитный потенциал лактобактерий. S.Hawes и соавт. выявили взаимосвязь между развитием БВ и исчезновением или снижением числа H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-продуцирующих лактобактерий. *L. crispatus* является сильным продуцентом H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в отличие от *L. iners*, что может объяснять разницу в протективных свойствах этих видов [37]. *L. jensenii* также сильный продуцент H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, однако в исследовании H.Verstraelen и соавт. выявление этих лактобактерий коррелировало с высоким риском трансформации нормальной вагинальной микрофлоры в патологическую.

Эти наблюдения чрезвычайно важны ввиду того, что бросают вызов устоявшейся в течение последнего века парадигме о наличии «хорошей» и «здоровой» вагинальной микрофлоры, которая представлена лактобактериями и может быть оценена микроскопически по выявлению характерных морфотипов. Следует предполагать, что часть женщин имеют микрофлору, которая характеризуется слабыми защитными свойствами и слабой способностью к колонизации вагинального эпителия. Таким образом, опосредованная лактобактериями противинфекционная защита нижних отделов половых путей у этих женщин работает не столь адекватно, как принято считать исходя исключительно из факта наличия лактобактерий во влагалище.

**Закисление среды**

Продукт жизнедеятельности лактобацилл –  $\alpha$ -оксипропионовая молочная кислота, которая создает кислую реакцию влагалищного содержимого. При этом возникает низкий редокс-потенциал тканей, имеются высокая концентрация короткоцепочечных жирных кислот, низкая концентрация свободного кислорода, что создает условия для относительного анаэробнозиса и ограничивает рост сопутствующих лактобациллам многочисленных видов микроорганизмов условно-патогенной группы, количество которых обычно на 2–5 порядков ниже доминирующих лактобацилл.

**Продукция бактериоцинов и бактериоциноподобных субстанций**

Данный механизм представляет особый интерес для практического применения, так как является наиболее селективным из всех известных.

**Бактериоцины.** По физико-химическим характеристикам бактериоцины – низкомолекулярные белки, которые фиксируются на специальных клеточных рецепторах большинства бактериальных клеток. Механизм их действия достаточно разнообразен – от ограничения синтеза белков до лизиса клеточной стенки. Бактериоцины в отличие от классических антибиотиков синтезируются на рибосомах и имеют относительно узкий спектр антимикробного действия – они, в частности, не ингибируют рост и развитие лактобактерий, энтерококков и бифидобактерий [19]. Реализация невосприимчивости клеток-продуцентов к своему бактериоцину обеспечивается иммунным белком, который, связываясь с мембранным белком со стороны цитоплазмы, не дает возможности бактериоцину соединиться с ним снаружи.

Несмотря на обилие информации о свойствах бактериоцинов, вопрос о конкретной их роли в микробных сообществах остается еще открытым. Считается, что наличие бактериоцинов дает преимущества штаммам-продуцентам активной внедряться в устоявшиеся микробные сообщества.

Разработанные математические модели для понимания роли бактериоцинов в микробных сообществах указывают на то, что продукция бактериоцина могла бы быть наиболее выгодной в пространственно структурированной окружающей среде по типу биопленки. Показано, что бактериоцины способны разрушать биопленки, образуемые патогенными микроорганизмами, а также их противораковый эффект.

Бактериоцины не только эффективное микробное оружие, но и сигнальные молекулы в сложно организованной коммуникативной системе биопленок.

Следовательно, в плане поиска альтернативы традиционным антибиотикам бактериоцины привлекательны такими своими качествами, как специфичность антимикробного действия, универсальность и эффективность механизма поражения клеток. И самое главное – бактериоцины в отличие от антибиотиков полностью расщепляются в организме. Более полувека в пищевой промышленности используется бактериоцин естественного происхождения, низин – консервант, маркируемый как E234. Также для консервирования продовольствия используется педиоцин PA-1. К сожалению, широкому использованию бактериоцинов препятствует сложность их получения и как следствие – высокая цена. Тем не менее в клинической практике широко применяется введение микроорганизма-продуцента соответствующего бактериоцина.

Способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища, а также при ферментативном расщеплении гликогена образовывать молочную кислоту, снижающую уровень pH до 4,0–4,5, продукция перекиси водорода и антибиотикоподобных веществ обеспечивают наиболее благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл и препятствуют размножению ацидофильных бактерий.

Таким образом, наличие лактобацилл в достаточном количестве является необходимым условием для обеспечения колонизационной устойчивости микробиоценоза влагалища.

Однако, по данным многочисленных исследований, в любом периоде жизни взаимодействие микрофлоры с иммунной системой организма-хозяина обеспечивает колонизационную резистентность, т.е. предотвращает заселение слизистых половых трактов посторонними микроорганизмами и их последующую транслокацию в стерильные органы и ткани.

В репродуктивном возрасте состав вагинального отделяемого многокомпонентен, определяется присутствием секрета бартолиниевых и парауретральных желез, трансудата стенок влагалища, отторгаемых эпителиальных клеток, слизи цервикального канала, эндометриальной и трубной жидкости [18]. Концентрация компонентов вагинальной среды колеблется в зависимости от дня менструального цикла (МЦ), однако, по данным разных авторов, в ней постоянно присутствуют следующие вещества: хлористый натрий, калий, сульфаты, витамины, ионы металлов, муцины, ферменты (амилаза, глюкозидаза, антитрипсин), белки (альбумины и глобулины), комплексные углеводы, липиды, жирные кислоты. Характерно для вагинальной среды и низкое содержание растворимого кислорода, который является продуктом жизнедеятельности микроорганизмов [35].

Микробиоценоз влагалища состоит из микрофлоры и вагинальной среды, которая, в свою очередь, представлена жидкостным (секрет цервикальных и бартолиниевых желез, серозный трансудат) и клеточным компонентами (факторы гуморального и клеточного иммунитета, лейкоциты, микрофлора, а также десквамированные клетки многослойного плоского эпителия слизистой влагалища и шейки матки) [6, 35]. Растворенные в этой среде микроэлементы и гликоген являются энергетическим субстратом для микроорганизмов, образуя вместе с продуктами их метаболизма слой гликокаликса, исполняющего роль буфера между микрофлорой и факторами агрессии внешней среды.

Особенностью микрофлоры влагалища является ее изменчивость под действием как экзогенных, так и эндогенных факторов. Распространение эндокринной патологии, растущая частота длительной антибиотикотерапии, противогрибковые средства, противовирусная терапия, применение гормональных методов контрацепции, внутриматочных спиралей, снижение местного иммунитета, проникновение условно-патогенных микроорганизмов во влагалище из желудочно-кишечного тракта – все это предрасполагает к нарушениям нормального микробиоценоза влагалища. Размножение лактобактерий и колонизация ими влагалища зависят от уровня половых гормонов, эстрогенов и прогестерона, а следовательно, от возраста и фазы МЦ. Под действием прогестерона происходят цитолиз и слущивание многослойного плоского эпителия с высвобождением в просвет влагалища гликогена, который посредством лактобактерий расщепляется до молочной кислоты, что, в свою очередь, приводит к поддержанию кислого pH влагалищной среды. Влагалище и шейка матки с присущей им микрофлорой образуют единую экосистему. Понятие нормы для экосистемы влагалища, по данным разных авторов, может быть различным для возрастных, этнических групп и даже географических зон [1]. На состав микрофлоры влагалища, как качественный, так и количественный, могут оказывать влияние национальные особенности туалета, степень половой активности, методы контрацепции, соматическое состояние. В связи с этим возможны варианты нормального микробиоценоза влагалища.

Результаты проведенных за последние годы научных исследований позволили сформулировать критерии нормоценоза влагалища, основанные на объеме выделений, их кислотности, количественном и качественном составе микрофлоры. Объем вагинальных выделений, не вызывающий дискомфорта у женщин, составляет 2–3 мл; pH вагинальной среды колеблется в пределах 3,8–4,5. Микроскопически на фоне отсутствия лейкоцитарной реакции и преимущественного преобладания клеток, поверхностных слоев многослойного эпителия влагалища среди микрофлоры доминируют лактобактерии.

Общая микробная обсемененность влагалища здоровой женщины репродуктивного возраста достигает  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/мл. Во влагалище могут обитать до 400 видов бактерий и 150 видов вирусов. Учитывая выраженное многообразие, вагинальная микрофлора подразделяется на постоянную (облигатную, автохтонную, резидентную, индигенную), характеризующую вагинальный биотоп здоровой женщины, и транзитную (аллохтонную), представленную случайно занесенными из окружающей среды условно-патогенными и/или патогенными микроорганизмами.

Несмотря на строгую индивидуальность, постоянная микрофлора влагалища на 90–95% представлена лактобактериями, относящимися к микроанаэрофилам, уровень которых в 1 мл вагинального секрета достигает  $10^7$ – $10^9$  КОЕ [7, 8]. У отдельно взятой здоровой женщины влагалище может быть колонизировано 1–4 видами из 18 существующих штаммов *Lactobacillus*, хотя какой-либо постоянной характерной их комбинации до настоящего времени выделить не удалось. Наиболее распространенным представителем лактомикробиоты долгие годы считался *L. acidophilus*. Однако молекулярно-генетические исследования, проведенные в последнее десятилетие, опровергают это утверждение, указывая на доминирующую роль *L. crispatus* и *L. jensenii*, которые обитают в вагинальной микробиоценозе каждой третьей женщины [23, 27]. Несмотря на видовое многообразие, абсолютное большинство лактобактерий (96%) способны продуцировать перекись водорода и молочную кислоту – защитные факторы поддержания стабильности микробиоценоза влагалища [23]. В настоящее время доказана низкая вирулентность, а следовательно, безопасность *Lactobacillus* spp. для здоровья человека. Однако в литературе описаны единичные случаи, в которых лактобациллы (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. lactis*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*) у женщин с вторичным иммунодефицитом могут вызывать локальные или генерализованные инфекционные заболевания в виде эндокардитов, менингитов, пневмонии и септицемии [16, 29].

Типичным представителем нормальной микрофлоры влагалища являются также бифидобактерии, относящиеся к строгим анаэробам. У здоровых женщин они высеиваются значительно реже, чем лактобациллы, не более чем в 12%, и их концентрация в 1 мл вагинального отделяемого варьирует от  $10^3$  до  $10^7$  КОЕ/мл исследуемого материала. Наиболее постоянными представителями бифидофлоры в вагинальной экосистеме считаются *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. longum*. Являясь активными кислотопродуцентами, они способны вырабатывать бактериоцины (антимикробные агенты), лизоцим и спирты, участвуя тем самым в поддержании стабильности вагинального микробиоценоза.

К традиционным представителям нормальной микрофлоры влагалища относятся пептострептококки в концентрациях, не превышающих  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл. В более высоких концентрациях их довольно часто обнаруживают при гнойно-септических заболеваниях органов малого таза и БВ. В зависимости от штамма частота их выделения у здоровых женщин варьирует в широких пределах: от 32% (*Peptostreptococcus prevotii*) до 80–88% (*P. asaccharoliticus*).

Транзитные микроорганизмы, на долю которых приходится 3–5% микрофлоры, заселяющей вагинальный биотоп, представлены более чем 20 видами анаэробов. Среди них особое внимание уделяют *G. vaginalis*, *Mobiluncus* и *Candida* spp. как наиболее частым этиологическим факторам развития дисбиотических состояний. *G. vaginalis* – факультативные анаэробные грамотрицательные палочки. Их допустимая концентрация во влагалище составляет  $10^6$  КОЕ/мл. В более высоких титрах гарднереллы способны вызывать развитие дисбиоза влагалища за счет таких факторов патогенности, как муколитические ферменты и гемолизин, а также благодаря выраженной адгезивной активности на влагалищном эпителии.

*Mobiluncus* выделяется не более чем у 5% здоровых женщин репродуктивного возраста до  $10^4$  КОЕ/мл, при дисбиотических состояниях частота его обнаружения повышается до 30–50% случаев. Высокая частота обнаружения гарднерелл и *Mobiluncus* у сексуально активных женщин

позволяет рассматривать эти микроорганизмы в качестве этиотропного агента БВ [5, 7, 20].

Бактероиды, представляющие собой анаэробные грамотрицательные неспорообразующие полиморфные палочки, встречаются в вагинальном биотопе 36% здоровых женщин в количестве  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл. В то же время у больных БВ они выссеиваются почти в 3 раза чаще (в 97% случаев). Этому способствуют образуемые бактероидами ферменты агрессии: коллагеназа, нейроминидаза и гиалуринидаза, которые вызывают деструкцию коллагеновых волокон, гликопротеинов и гепарина.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* spp. могут присутствовать во влагалище здоровых женщин, особенно сексуально активных, в концентрациях до  $10^4$  КОЕ/мл. В каждом третьем случае обнаруживается *Candida albicans*. Под воздействием определенных факторов, в частности эстрогенов, специфические адгезины гриба и комплементарные им рецепторы эпителиоцитов влагалища активируются, в результате чего *Candida* spp. проявляет свои патогенные свойства, вызывая дисбиоз. Чем ниже уровень pH вагинальной среды, тем больше сходство кандидозного гриба к эпителию влагалища. Наиболее ярко этот процесс выражен у *C. albicans*, в меньшей – у *C. glabrata*.

Механизмы, обеспечивающие постоянство экосистемы влагалища, включают адекватные гормональный фон и статус иммунной системы, pH вагинальной среды, адгезивную конкурентоспособность микроорганизмов, способность лактобактерий вырабатывать перекись водорода и антимикробные агенты. Гомоферментное брожение *Lactobacillus* spp. и метаболитизм *Bifidobacterium* spp. запускают процесс гликолиза с образованием молочной и пировиноградной кислот.

Кроме того, эпителиальные клетки влагалища самостоятельно синтезируют молочную и жирные кислоты. Закисление вагинальной среды (pH 3,8–4,5) обеспечивает оптимальные условия для жизнедеятельности лакто- и бифидобактерий, но губительные для представителей транзитной микрофлоры.

Установлено, что лактобактерии в процессе жизнедеятельности образуют высокоактивные производные кислорода, такие как перекись водорода и супероксид анион-радикал. Эти вещества вследствие перекисидации разрушают липопротеиды, входящие в состав клеточной стенки микроорганизмов. При этом повреждение самих лактобактерий предотвращается благодаря их способности синтезировать ферменты каталазу и супероксиддисмутазу, инактивирующие активные формы кислорода. Транзитные анаэробы не способны синтезировать указанные ферменты, в связи с чем они абсолютно не переносят аэробные условия среды обитания и погибают. Поэтому низкая концентрация лактобацилл является фактором, предрасполагающим к развитию дисбиотических состояний. Клиническими исследованиями уточнено, что активные производные кислорода препятствуют вегетации этиотропных агентов исключительно БВ, не оказывая аналогичного воздействия на патогенную флору и грибы.

Важную роль также играют образуемые постоянными обитателями влагалища антимикробные агенты – бактериоцины. Наиболее активные бактериоцины продуцируются лактобактериями (*L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*). Вырабатываемые ими лактоцины (лактоцидин, ацидолин и лактацин В) представляют собой вещества протеиновой структуры, способные адсорбироваться на специфических рецепторах неродственных бактерий и ингибировать их вегетацию. Активность бактериоцинов определяется pH вагинальной среды: кислая среда активизирует, щелочная – ингибирует антимикробное действие бактериоцинов.

Одним из ведущих механизмов, обеспечивающих колонизационную резистентность влагалища, являются гуморальные и клеточные звенья иммунитета, которые, взаимодействуя друг с другом, образуют сложный многокомпонентный комплекс, активность которого определяется как антигенной стимуляцией, так и состоянием гормонального гомеостаза. Межклеточные и межсистемные взаимодействия в иммунном ответе осуществляются цитоки-

нами – группой медиаторов белковой или гликопептидной структуры, вырабатываемых активированными иммунокомпетентными клетками. По структурным особенностям и биологическому действию все цитокины подразделяются на несколько самостоятельных групп: гемопоэтины, интерфероны (ИФН), цитокины семейства факторов некроза опухоли (ФНО), цитокины суперсемейства иммуноглобулинов (Ig), хемокины. Кроме того, среди них можно выделить провоспалительные медиаторы (интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , моноцитарный хемотоксический протеин), отвечающие за развитие воспалительной реакции организма и их антагонисты (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий ростовой фактор). Активность процессов, направленных на развитие защитной воспалительной реакции и ее подавление, в организме практически здорового человека находится в динамическом равновесии [10, 11].

Патогенные или условно-патогенные микроорганизмы, попавшие во влагалище, взаимодействуя с основными иммунокомпетентными клетками (нейтрофилами и мононуклеарами), проходят антигенную идентификацию путем фагоцитоза. При этом из лизосом погибших иммунных клеток высвобождается значительное количество бактерицидных продуктов, среди которых наиболее широко известны дезоксирибонуклеазы, бактерицидный протеин, лизоцим, катепсин G и B, лактоферрин и миелопероксидаза. Являясь бактериолитическими ферментами, они разрушают полисахариды клеточной стенки бактерий, вызывая их гибель. При обнаружении чужеродного антигена происходит активация иммунного комплекса в виде повышенного образования провоспалительного цитокина ИЛ-1. Сенсibilизированные им Т-лимфоциты и тучные клетки субэпителиального слоя слизистой влагалища синтезируют противовоспалительный цитокин ИЛ-4, который в условиях антигенной стимуляции активирует Th2-клетки. Этот тип Т-хелперов обеспечивает пролиферацию В-лимфоцитов с их последующей трансформацией в плазматические клетки, способные вырабатывать Ig класса G, M, A. Среди них в репродуктивном тракте женщины благодаря своей высокой цитостатической активности особое место занимает IgA, который за счет секреторного компонента в субэпителиальном слое приобретает форму димера (sIgA), способного прикрепляться к эпителиоцитам влагалища и участвовать в защите нижнего отдела полового тракта. Другим цитокином, способным поддерживать дифференцировку В-лимфоцитов, является ИФН- $\gamma$ , синтез которого происходит Т-хелперами и Т-киллерами в ответ на антигенную стимуляцию в присутствии ИЛ-4.

В регуляции иммунного ответа принимают участие половые гормоны (эстрогены и прогестерон), хотя механизм их воздействия и точки приложения окончательно не уточнены. Установлено, что эффект влияния гормонов на компоненты иммунной системы обусловлен в первую очередь воздействием на макрофаги и лимфоциты и в зависимости от концентрации стероидов в крови он может иметь противоположную направленность. Следовательно, степень воздействия эстрогенов на иммунную систему определяется их дозой. Несмотря на то что влияние эстрогенов на макрофаги выражено незначительно, оно связано прежде всего с повышением фагоцитарной активности, но при этом ингибирует синтез ИЛ-1. В результате непосредственного воздействия эстрогенов на рецепторы лимфоцитов или опосредованного воздействия на них через нейроэндокринные и костные ткани продукция лимфоцитов замедляется, что сопровождается снижением активности В-лимфопоэза.

Согласно данным литературы нарушения баланса концентрации эстрогенов в крови сопровождаются изменениями нормальной иммунологической реактивности. В высоких концентрациях они блокируют развитие Т-лимфоцитов в вилочковой железе, угнетают образование Т-цитотоксиков, но активируют Т-хелперы. Под воздействием последних активируется созревание В-лимфоцитов и, следовательно, в ответ на антигенную стимуляцию увеличивается продукция антител. В то же время, по данным P.Kinkade и соавт. (2000 г.), гиперэстрогемия сопровождается бло-

кированием дифференциации лимфоцитов в костном мозге, что вызывает снижение продукции новых В-лимфоцитов. Низкие дозы эстрогенов обеспечивают иммуномодулирующее действие, которое реализуется в виде повышенного образования популяций Т-лимфоцитов (CD8+, CD3+, CD5+), В-лимфоцитов и естественных киллеров. Помимо системного воздействия эстрогены оказывают влияние на состояние локального иммунитета в цервикальном канале и во влагалище. Благодаря образованию рецепторов на клетках влагалищных эпителиоцитов в слое гликокаликса повышается концентрация IgM и IgA путем их транспорта через эпителий слизистой полового тракта. Увеличивая толщину вагинального эпителия, эстрогены способствуют повышенному образованию не только муцинов, но и некоторых компонентов системы комплемента.

Влияние прогестерона на иммунитет реализуется опосредованно через глюкокортикоидные рецепторы, поскольку на макрофагах и лимфоцитах классические прогестероновые рецепторы отсутствуют. Поэтому эффект воздействия прогестерона подобен глюкокортикоидам и проявляется повышенным синтезом макрофагами ИЛ-1 и ФНО, но снижением образования и активности Т-лимфоцитов. В последние годы стало известно, что действие прогестерона на гуморальное звено иммунитета проявляется стимуляцией реакции переключения Th-1 на Th-2 и увеличением синтеза ИЛ-4, ИЛ-5. Эти изменения обеспечивают усиление дифференцировки В-лимфоцитов, что повышает активность В-клеточного звена иммунитета и образование Ig всех классов. Таким образом, микробиocenоз влагалища является сложной динамической системой, в которой совокупность микроорганизмов находится в разных взаимоотношениях, как между собой, так и с макроорганизмом. Качественное и количественное их равновесие определяется эндо- и экзогенными факторами. Критерием нормоценоза биотопа влагалища до последних лет считалось доминирование лактобактерий. Однако результаты генно-молекулярных исследований показывают, что отсутствие *Lactobacillus* spp. не всегда сопровождается развитием дисбиоза, так как в поддержании состояния нормоценоза помимо них активно участвуют компоненты иммунной системы и гормональный гомеостаз. Сдвиги в гормональном гомеостазе сопровождаются дисбалансом иммунологической реактивности организма. Эстрогены угнетают клеточный иммунитет, прогестерон пропорционально времени действия и концентрации активирует естественные киллеры. Кроме того, процесс дифференцировки Т-лимфоцитов хелперов (Th-1 и Th-2) обеспечивается не только соотношением важнейших регуляторных цитокинов (ИЛ-1, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10), но и уровнем прогестерона.

#### Физиологическая десквамация эпителия и физиологические бели

Гормональная стимуляция матки и влагалища эстрогенами ведет к интенсивному отшелушиванию влагалищного эпителия и повышенной активности шеечных желез. Такие бели, связанные с гормональными факторами, часто называют физиологическими, поскольку об истинном воспалении в этом случае говорить нельзя. Физиологическая десквамация эпителия и физиологические бели играют важную защитную роль, так как обеспечивают механическое удаление бактериальной пленки из влагалища. В норме физиологические бели выводят до 2 мл отделяемого в сутки [1].

#### Локальный иммунитет

Важным фактором, контролирующим состав влагалищной микрофлоры, является состояние локального иммунитета [26, 32]. При этом важно отметить, что процесс взаимодействия двунаправленный: как факторы врожденного иммунитета поддерживают определенную численность микроорганизмов [36], так и микроорганизмы непрерывно стимулируют локальный иммунитет. Описаны сигнальные молекулы, с помощью которых происходит обмен сигналами между локальной иммунной системой и микрофлорой соответствующего биотопа.

Показано, что локальная иммунная система влагалища поддерживает определенный уровень про- и противовос-

палительных цитокинов для контроля за микробиотой. Дисбиотические нарушения вызывают выраженное изменение экспрессионного профиля широкого спектра генов иммунной системы, отражающее перестройку иммунной системы в ответ на микробную стимуляцию [10, 11].

Важным фактором, определяющим особенности функционирования иммунной системы, является полиморфизм ключевых генов [9]. Наибольший интерес представляют гены ИЛ, их рецепторов и антагонистов и Toll-подобных рецепторов [12].

Яркой иллюстрацией взаимосвязи полиморфизма генов иммунной системы и особенностью микрофлоры влагалища может служить семейство ИЛ-1, включающее в себя два гомологичных белка – ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , которые являются провоспалительными, и ИЛ-1RN (рецепторный антагонист), молекула которого обладает противовоспалительным действием за счет конкурентного связывания биологически активной молекулы. Эти белки кодируются генами ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1RN соответственно. Равновесие между экспрессией и ингибированием синтеза ИЛ-1 определяет развитие, регуляцию и исход воспалительного процесса. Биологические эффекты ИЛ-1 $\beta$  реализуются после связывания со специфическим мембранным рецептором ИЛ-1RI.

ИЛ-1 $\beta$  является преобладающей формой ИЛ-1. ИЛ-1 $\beta$  – многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играющий ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. Он одним из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов. Синтезируется и выделяется преимущественно макрофагами и моноцитами, в меньшей степени – лимфоцитами и фибробластами. Клетками-мишенями этого цитокина являются иммунокомпетентные, эндотелиальные, эпителиальные клетки, фибробласты и др. Он стимулирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, повышает фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, стимулирует продукцию адренокортикотропного гормона и высвобождение ИЛ-2. ИЛ-1 участвует в регуляции температуры тела, его повышенная продукция приводит к развитию лихорадки. Действуя как местный индикатор воспаления, ИЛ-1 способствует выбросу гистамина, плазминогена, эйкозаноидов и свободных радикалов клетками воспалительного инфильтрата.

Аллель \*2 гена ИЛ-1RN ассоциирован со сниженным провоспалительным ответом на анаэробные грамотрицательные палочки, *G. vaginalis*, *Mycoplasma*, *Peptostreptococcus* spp., что приводит к увеличению количества соответствующей флоры и снижению колонизации влагалища лактобактериями [36].

Описанные особенности локального иммунитета рассматриваются не только как факторы риска вагинитов, БВ, но и как одна из причин преждевременных родов.

### Гормональный фон

На состояние микрофлоры влагалища женщины, в сочетании со многими другими факторами, также имеет большое влияние гормональный статус организма в целом. Рост и созревание многослойного плоского эпителия, синтез гликогена, продукция слизистого секрета в шейке матки происходят под действием эстрогенов. Также нельзя обойти вниманием влияние гормонального фона на различные звенья иммунной системы.

Установлено, что гормональные нарушения в организме женщины создают благоприятный фон для развития воспалительного процесса нижнего отдела гениталий. Эстрогены играют ключевую роль в создании влагалищного биоценоза. Учитывая, что микроценоз влагалища является динамической экосистемой, чутко реагирующей на изменения уровня половых гормонов в крови, представляют интерес работы, в которых обращают внимание на фазу МЦ в момент обследования женщин.

Эстрогены воздействуют на вагинальный эпителий в фолликулярную (пролиферативную) фазу МЦ, а прогесте-

рон – в лютеиновую (секреторную). В связи с этим вагинальная микрофлора может меняться в разные фазы МЦ. По данным литературы, отмечается значительные изменения кислотности (рН) и окислительно-восстановительного потенциала (Еh) влагалища на протяжении МЦ [18]. С началом менструации Еh снижается, а рН возрастает. Так, на 2-й день МЦ рН достигает 6,6 по сравнению с 4,1 на 14-й день. Параллельно отмечены изменения в составе вагинальной микрофлоры. Проведенные количественные и качественные исследования вагинальной микрофлоры [22] также показали, что концентрация и видовой состав микроорганизмов, выделенных в разные фазы МЦ, колеблется в значительных пределах, хотя в других исследованиях это не подтверждается [15].

Созданы препараты для нормализации влагалищной экосистемы, содержащие помимо лактобактерий низкие дозы эстрогенов. Данный подход хорошо зарекомендовал себя как в репродуктивном возрасте, так и в постменопаузе.

Таким образом, гармоничное состояние вагинальной экосистемы в виде преобладания нормальной микрофлоры в определенных условиях обеспечивается скоординированным взаимодействием большого количества разнородных биологических процессов. Нарушение функции одной из систем, как правило, приводит к дисбалансу всего комплекса, что проявляется замещением нормальных микроорганизмов условно-патогенными и/или патогенными микроорганизмами.

Считается, что гормоны яичников, стимулируя рецепторную активность эпителия влагалища, также способствуют активной адгезии лактобактерий на поверхности эпителия [1].

### Методы исследования и оценки состояния микробиоценоза влагалища

Изучению влагалищной микрофлоры у женщин репродуктивного возраста посвящено много исследований, начиная с классических работ Додерлейна (1892 г.). Первое обширное исследование вагинальной микрофлоры у женщин было проведено Додерлейном в конце XIX в. Он и его современники считали, что вагинальная микрофлора состоит только из грамположительных бацилл и представляет собой очень сложную, многокомпонентную гормонально зависимую и «легкоранимую» систему. Бациллы Додерлейна, известные в настоящее время как представители рода лактобактерий, являются преобладающими в нормальной микрофлоре женщин репродуктивного возраста (80–90%).

В настоящее время для выявления дисбиоза влагалища используется комплекс клинических и лабораторных критериев, включающий жалобы пациентки (выделения из влагалища, зуд в области половых органов), объективные клинические проявления (выделения, гиперемия слизистой влагалища) и нарушения микробиоценоза, выявляемые микроскопическим и культуральными методами [31].

Клиническое обследование, как правило, не позволяет установить этиологическую природу заболевания, так как ИППП и воспалительные процессы, вызываемые условно-патогенной микрофлорой, в подавляющем большинстве случаев не имеют специфических клинических симптомов. В этой связи лабораторные исследования играют ключевую роль в диагностике данных заболеваний.

В современной практике широко применяется микроскопический метод диагностики инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний. Недостатками метода является то, что многие виды и роды условно-патогенных микроорганизмов имеют похожие морфотипы, тогда как их патогенные свойства и чувствительность к антибиотикам могут значительно отличаться. Кроме того, микроскопическое исследование не позволяет идентифицировать ряд этиологически значимых условно-патогенных бактерий. Например, бактерии *A. vaginalis*, которые, как известно, ассоциированы с развитием БВ [4], не визуализируются при микроскопическом исследовании, а могут выявляться только культуральным методом (при соблюдении жестких требований к транспортировке и культивированию анаэробных микроорганизмов) или методом ПЦР. На-

Степень	Морфологическая картина
I	Преимущественно лактобациллярные морфотипы с незначительным количеством кокков
IIA	Лактобациллярные морфотипы и значительное количество кокковой флоры, но количество лактобацилл превышает количество кокков
IIIB	Лактобациллярные морфотипы и значительное количество кокковой флоры, но количество кокков превышает количество лактобацилл
III	Присутствие коккоподобной флоры и отсутствие лактобацилл

конец, к недостаткам метода можно отнести субъективизм и зависимость результата исследования от квалификации врача-лаборанта.

Более информативным способом выявления условно-патогенных микроорганизмов является бактериологический метод, который позволяет установить видовой состав аэробных, факультативно-анаэробных и некоторых облигатно-анаэробных бактерий и дает представление о чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам.

Однако и бактериологический метод диагностики не лишен ряда серьезных ограничений. Условно-патогенная микрофлора, являющаяся наиболее частой причиной урогенитальных заболеваний у женщин, представлена главным образом анаэробными микроорганизмами, а подавляющее большинство лечебных учреждений практического здравоохранения в настоящее время не имеют условий для культивирования таких микроорганизмов. Существенными недостатками культурального метода являются также длительные сроки культивирования микроорганизмов (в среднем 5 дней) и необходимость сохранения их жизнеспособности до момента поступления биоматериала в лабораторию.

Таким образом, актуальность проблемы объективной лабораторной диагностики урогенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, для репродуктивного здоровья женщин обуславливает настоятельную потребность в разработке и внедрении в практическое здравоохранение новых диагностических методов, позволяющих своевременно выявлять такие заболевания.

Перспективным методом исследования сложных микробных ассоциаций благодаря высокой чувствительности и специфичности является ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени. На сегодняшний день метод ПЦР широко используется в российской лабораторной практике для выявления условно-патогенных микроорганизмов урогенитального тракта – *G. vaginalis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum* и т.д. Однако «классическая» ПЦР с регистрацией результата по окончании реакции не предполагает количественной характеристики микробиоты и не дает представления о количественном соотношении микроорганизмов в исследуемом материале. В то же время дисбиотические процессы характеризуются нарушением количественных соотношений нормальной и условно-патогенной микрофлоры. Метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени позволяет проводить многофакторный количественный анализ условно-патогенной микрофлоры урогенитального тракта, что является принципиально новым подходом к диагностике воспалительных заболеваний и дисбиотических состояний нижних отделов мочеполовых органов женщины и может служить чувствительным инструментом для исследования микробиоценоза влагалища [3].

I и IIA степени считаются нормальными показателями, IIIB – так называемой промежуточной флорой и III – признаком БВ или аэробного вагинита (табл. 2).

В 1994 г. Е.Ф.Кира разработал оригинальную классификацию, в которой представлена микроскопическая характеристика 4 типов биоценоза влагалища [20].

По мере совершенствования микробиологических технологий и проведения комплексных исследований – биохимических, гормональных и с учетом клинических, микробиологических и эпидемиологических данных – углублялись представления о микробиологии вагинального биотопа. Большинство опубликованных работ (в основном

ранние публикации) касаются выделения и идентификации бактериальных видов без определения их численности. В меньшем числе работ (более поздние исследования) изучали общую численность всех микроорганизмов, но не отдельных видов. И только в последние годы появились труды, в которых проведено как изучение видового состава, так и определение численности каждого фенотипа, входящего в микроценоз, т.е. имеет место качественная и количественная оценка состава микроценоза.

Кроме того, приходится учитывать, что исследователи использовали разные методы взятия проб, применяли различные по набору и качеству питательные среды и методы культивирования микроорганизмов, которые позволяли выделять из клинического материала определенный, часто далеко не полный спектр микробных видов [6]. Сравнительный анализ таких работ в значительной мере затруднен. Если к этому добавить еще необходимость учета таких факторов, как возраст, дни МЦ, использование контрацептивов, интенсивность половой жизни, исключение беременности и соматической патологии, влияющих на уровень половых гормонов, то становится очевидным, как трудно определить средние показатели параметров вагинальной микробиоценоза для определенных усредненных условий клинического статуса женщины.

### Влияние комбинированной гормональной контрацепции на микробиоценоз влагалища

Научная дискуссия о причинах развития дисбиотических состояний вагинальной экосистемы продолжается до сих пор. Достаточно четко очерчены факторы, способствующие их возникновению. Помимо факторов полового поведения, табакокурения к ним относятся некоторые методы контрацепции. Если патогенетические механизмы развития БВ при спринцевании влагалища, использовании химических средств контрацепции и внутриматочных спиралей достаточно ясны, то вопрос о роли гормональных противозачаточных препаратов в возникновении дисбиотических состояний остается открытым.

По мнению некоторых ученых, гормональная контрацепция неизбежно приводит к элиминации (выведению) из влагалища основного лактобациллярного компонента микрофлоры и колонизации вагинального биотопа экзогенными и/или эндогенными микроорганизмами. Эти утверждения основаны на том, что частичная блокировка секреции гонадотропинов экзогенно введенными гормонами сопровождается снижением синтеза эндогенного эстрадиола. Состояние относительной гипоэстрогемии приводит к уменьшению образования гликогена – основного питательного субстрата лактофлоры.

Мнения относительно влияния гормональной контрацепции на развитие дисбиотических нарушений и, в частности, на рост *C. albicans* – этиологического агента вульвовагинального кандидоза, который у 73% женщин в течение жизни имеет хотя бы один эпизод, – противоречивы. По мнению K.Loh (2006 г.), кандидоз сопутствует гиперэстрогенным состояниям в отличие от гипоэстрогемии, когда рост *C. albicans* практически невозможен. Тем не менее, согласно результатам исследования, комбинированная гормональная контрацепция, при которой в соответствии с механизмом обратной отрицательной связи снижается выработка эндогенного эстрадиола, может рассматриваться фактором риска развития кандидоза. Возникшее противоречие M.Falagas и соавт. (2006 г.) объясняется способностью эстрогенного компонента стимулировать рост псевдомицелия и всей биомассы гриба, присутствовавшего ранее как транзитная флора в вагинальном биотопе женщины. Механизм подобного влияния до конца неясен. Однако экспериментальное исследование, проведенное G.Cheng и соавт. (2006 г.), позволяет объяснить его тонкими генно-молекулярными трансформациями, протекающими в клетке гриба под воздействием этинилэстрадиола *in vitro*.

Другие авторы, напротив, подчеркивают протективное действие комбинированной гормональной контрацепции в поддержании стабильности вагинальной экосистемы и предупреждении развития дисбиоза. По данным А.В.Воронцовой и соавт. (2001 г.), после 6 мес применения микродо-



зированной таблетированного контрацептива влагалищная микрофлора в 76,9% случаев была заселена преимущественно короткими палочками, которые авторы, очевидно, расценивают как нормальную микрофлору. Их оказалось в 1,5 раза больше исходного значения, а заселенность кокковой флорой сократилась в 2 раза. Частота выявления ключевых клеток (гарднереллы, адгезированные на вагинальном эпителии) уменьшилась в 4,6 раза. Подобную динамику микробного пейзажа авторы связывают с утолщением слизистой влагалища за счет поверхностных слоев многослойного плоского эпителия на фоне применения комбинированной гормональной контрацепции. Это, в свою очередь, обеспечивает повышение уровня иммунной защиты против вирусных и бактериальных инфекционных агентов благодаря увеличению интраэпителиальной концентрации макрофагов и Т-лимфоцитов (CD8, CD3) [13].

Микроскопические исследования вагинального отделяемого на фоне использования препарата Новаринг в течение 3 мес (2006 г.) позволили установить улучшение степени чистоты у 17% женщин со II степени до I, у 14% – с III до II. Протективное действие гормонального препарата на вагинальный биоценоз обнаруживается у каждой третьей женщины, участвовавшей в исследовании [28, 29]. Позитивное влияние препарата Новаринг на рост лактобактерий во влагалище подтверждают также результаты исследования Veres и соавт. (2004 г.), которые считают, что вне зависимости от способа применения комбинированной гормональной контрацепции всегда происходит увеличение концентрации лактобактерий преимущественно за счет  $H_2O_2$ -продуцирующих штаммов. При интравагинальных формах эпителий влагалища получает наибольшую эстрогенную насыщенность, поэтому применение препарата Новаринг объективно в 2,7 раза увеличивает популяцию лактобактерий по сравнению с таблетированными контрацептивами.

Таким образом, на сегодня микробиоценоз влагалища женщины репродуктивного возраста рассматривается как сложная многокомпонентная система с большим количеством регуляторных механизмов, направленных на поддержание собственного гомеостаза. Ключевая роль этой системы – тесная сопряженность с такими факторами микроорганизма, как особенности локального иммунитета и гормональный фон.

Полиморфизм генов системы врожденного иммунитета является молекулярным субстратом индивидуальной изменчивости в силе и особенностях протекания локального иммунного ответа. Изучение генотипа женщины позволяет предсказать реакцию иммунной системы на разные внешние воздействия, что может быть использовано для формирования группы риска по развитию дисбиотических нарушений при определенных условиях.

Широко применяемая в настоящее время гормональная контрацепция может рассматриваться в качестве одного из ключевых факторов, приводящих к сдвигам микроэкологии влагалища. В связи с этим при применении указанного метода планирования беременности необходим контроль ключевых показателей микробиоценоза влагалища и основных факторов локального иммунитета, включая генетические особенности, определяющие способ иммунного реагирования на условно-патогенную микрофлору. Комплексная оценка состояния микробиоценоза влагалища может отражать степень влияния орального контрацептива на вагинальную экосистему, что может быть использовано при динамическом наблюдении за пациентками, принимающими гормональные контрацептивы.

#### Литература/References

1. Гинекология – национальное руководство. Под ред. В.И.Кулакова, Г.М.Савельевой, И.Б.Манухина. ГЭОТАР-Медиа, 2009. / *Ginekologiya – natsional'noe rukovodstvo. Pod red. V.I.Kulakova, G.M.Savel'evoi, I.B.Manukhina. GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]*
2. Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие. М.: Лабора, 2009. / *Metodiki klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. Spravochnoe posobie. M.: Labora, 2009. [in Russian]*
3. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта

- у женщин (тест Фемофлор®). Медицинская технология. М., 2011. / *Primenenie metoda polimeraznoi tsepnoi reaktsii v real'nom vremeni dlia otsenki mikrobiotsenoza urogenital'nogo trakta u zhenstsbchin (test Femoflor®). Meditsinskaiia tekhnologiia. M., 2011. [in Russian]*
4. Ferris M, Maszta A, Aldridge K et al. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 5.
5. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз. *Акуш. и гинекол.* 1995; 6: 13–6. / *Ankirskaia A.S. Bakterial'nyi vaginoz. Akush. i ginekol.* 1995; 6: 13–6. [in Russian]
6. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии. *Гинекология.* 1999; 3: 80–2. / *Ankirskaia A.S. Mikroekologiia vlagalishcha i profilaktika akusberskoi patologii. Ginekologiia.* 1999; 3: 80–2. [in Russian]
7. Анкирская А.С. Неспецифические вагиниты. *Медицина для всех.* 2000; 2 (17). / *Ankirskaia A.S. Nespetsificheskie vaginity. Meditsina dlia vsekh.* 2000; 2 (17). [in Russian]
8. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2001; 3 (2): 190–4. / *Ankirskaia A.S., Murav'eva V.V. Opyt mikrobiologicheskoi diagnostiki oportunisticheskikh infektsii vlagalishcha. Klin. mikrobiologiia i antimikrobnaiia khimioterapiia.* 2001; 3 (2): 190–4. [in Russian]
9. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н-Л, 2009. / *Baranov V.S. Geneticheskii pasport – osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny. SPb.: N-L, 2009. [in Russian]*
10. Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С. и др. Состояние локального иммунитета при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе. *Акуш. и гинекол.* 2011; 1: 52–6. / *Burmenskaia O.V., Bairatova G.R., Nepsba O.S. i dr. Sostoianie lokal'nogo immuniteta pri kbronicheskom retsidiviruiusbchem vul'vovaginal'nom kandidoze. Akush. i ginekol.* 2011; 1: 52–6. [in Russian]
11. Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Донников А.Е. Цитокиновый профиль иммунокомпетентных клеток влагалища при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе. *Уральский мед. журн.* 2011; 3 (81): 44–9. / *Burmenskaia O.V., Bairatova G.R., Nepsba O.S., Donnikov A.E. Tsitokinovyi profil' immunokompetentnykh kletok vlagalishcha pri kbronicheskom retsidiviruiusbchem vul'vovaginal'nom kandidoze. Ural'skii med. zhurn.* 2011; 3 (81): 44–9. [in Russian]
12. Шибина Л.В., Свитич О.А., Краснопрошина Л.И., Сходова С.А. и др. Экспрессия генов TLR2 и TLR9 эпителиальными клетками слизистой оболочки цервикального канала у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2013; 3: 68–72. / *Svitich O.A., Krasnoprosbina L.I., Skbodova S.A. i dr. Ekspressiia genov TLR2 i TLR9 epitelial'nyimi kletkami slizistoi obolochki tservikal'nogo kanala u zhenstsbchin s vospalitel'nyimi zabolevaniiami organov malogo taza. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2013; 3: 68–72. [in Russian]
13. Воронцова А.В., Коновалов В.И., Звьягинный М.А. и др. Цитологическая картина и микробиоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста, применяющих комбинированные оральные контрацептивы «Новинет» и «Регулон». *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2001; 2: 42–4. / *Vorontsova A.V., Konovalov V.I., Zvychainyi M.A. i dr. Tsitologicheskaiia kartina i mikrobiotsenoza vlagalishcha u zhenstsbchin reproduktivnogo vozrasta, primeniiaiusbchikh kombinirovanye oral'nye kontratseptivy «Novinet» i «Regulon». Ros. vestn. akusbera-ginekologa.* 2001; 2: 42–4. [in Russian]
14. Ворошилина Е.С., Кротова А.А., Хаютин Л.В. Количественная оценка биоценоза влагалища у беременных женщин методом ПЦР в реальном времени. М., 2008. / *Vorosbilina E.S., Krotova A.A., Khaيتين L.V. Kolichestvennaia olsenka biotsenoza vlagalishcha u beremennykh zhenstsbchin metodom PtsR v real'nom vremeni. M., 2008. [in Russian]*
15. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? *Акуш. и гинекол.* 2011; 1: 57–65. / *Vorosbilina E.S., Tumbinskaia L.V., Donnikov A.E. i dr. Biotsenoz vlagalishcha s tochki zreniia kolichestvennoi PtsR: chto est' norma? Akush. i ginekol.* 2011; 1: 57–65. [in Russian]
16. Ворошилина Е.С. Влияние ВИЧ-инфекции на состояние биоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста. *Лабора-*

- торная диагностика. 2011; 81 (3): 38–43. / Vorosbilina ES. Vlianie VCB-infektsii na sostoianie biotsenoza vlagalishcha u zhen-sbchin reproduktivnogo vozrasta. *Laboratornaia diagnostika*. 2011; 81 (3): 38–43. [in Russian]
17. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций. М.: Медицинская книга, 2003. / Dmitriev G.A. *Laboratornaia diagnostika bakterial'nykh urogenital'nykh infektsii*. M.: Meditsinskaia kniga, 2003. [in Russian]
  18. Доброхотова Ю.Э., Затикян Н.Г. Микроэкология и защитные механизмы влагалища. *Акуш., гинекол. и репрод.* 2007; 2: 10–2. / Dobrokhotova Yu.E., Zatikian N.G. *Mikroekologiya i zasbchitnye mekhanizmy vlagalishcha*. *Akush., ginekol. i reprod.* 2007; 2: 10–2. [in Russian]
  19. Калмыкова А.И. Пробиотики: терапия и профилактика заболеваний. Укрепление здоровья. Новосибирск: Био-Веста, 2001. / Kalmykova A.I. *Probiotiki: terapiia i profilaktika zabolevanii. Ukreplenie zdorov'ia*. Novosibirsk: Bio-Vesta, 2001. [in Russian]
  20. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: Нева-Люкс, 2001. / Kira E.F. *Bakterial'nyi vaginoz*. SPb.: Neva-Liuks, 2001. [in Russian]
  21. Кира Е.Ф. Комбинированная терапия инфекционных заболеваний женских половых органов. *Гинекология*. 2010; 12 (1): 26–9. / Kira E.F. *Kombinirovannaiia terapiia infektsionnykh zabolevanii zhenskikh polovykh organov*. *Ginekologiya*. 2010; 12 (1): 26–9. [in Russian]
  22. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М. и др. Бактериальный вагиноз. Пособие для врачей. М., 2001. / Kudriavtseva L.V., Il'ina E.N., Govorun V.M. i dr. *Bakterial'nyi vaginoz. Posobie dlia vrachei*. M., 2001. [in Russian]
  23. Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В., Анкирская А.С. и др. Видовой состав лактобактерий при различных состояниях микробиоты влагалища у беременных. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013; 15 (1): 72–9. / Melkumian A.R., Priputnevich T.V., Ankiirskaya A.S. i dr. *Vidovoi sostav laktobakterii pri razlichnom sostoianii mikrobioty vlagalishcha u beremennykh*. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaiia khimioterapiia*. 2013; 15 (1): 72–9. [in Russian]
  24. Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В. Влагалищные лактобактерии – современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе. *Акуш. и гинекол.* 2013; 7: 18–23. / Melkumian A.R., Priputnevich T.V. *Vlagalishchnye laktobakterii – sovremennye podkbody k vidovoi identifikatsii i izucheniiu ikh roli v mikrobnom soobshchestve*. *Akush. i ginekol.* 2013; 7: 18–23. [in Russian]
  25. Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1997. / Murav'eva V.V. *Mikrobiologicheskaiia diagnostika bakterial'nogo vaginoza u zhen-sbchin reproduktivnogo vozrasta*. *Autoref. dis. ... kand. biol. nauk*. M., 1997. [in Russian]
  26. Мураков С.В. Бактериальный вагиноз у пациенток при нарушениях местной иммунологической реактивности. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 2014; 1: 62–4. / Murakov S.V. *Bakterial'nyi vaginoz u patsientok pri narusneniiakh mestnoi immunologicheskoi reaktivnosti*. *Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2014; 1: 62–4. [in Russian]
  27. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р., Анкирская А.С. и др. Использование современных лабораторных технологий в видовой идентификации лактобактерий при оценке состояния микробиоты влагалища у женщин репродуктивного возраста. *Акуш. и гинекол.* 2013; с. 76–80. / Priputnevich T.V., Melkumian A.R., Ankiirskaya A.S. i dr. *Ispol'zovanie sovremennykh laboratornykh tekhnologii v vidovoi identifikatsii laktobakterii pri otsenke sostoianii mikrobioty vlagalishcha u zhen-sbchin reproduktivnogo vozrasta*. *Akush. i ginekol.* 2013; с. 76–80. [in Russian]
  28. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг-системы. *Гинекология*. 2005; 7 (1): 41–4. / Prilepskaya V.N., Nazarova N.M. *New technologies in contraception: hormonal releasing systems*. *Gynecology*. 2005; 7 (1): 41–4. [in Russian]
  29. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Гормональная контрацепция. 2011. / Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A. *Gormonal'naia kontratsepsiia*. 2011. [in Russian]
  30. Прилепская В.Н. Новые возможности и перспективы современной контрацепции (клиническая лекция). *Проблемы репродукции*. 2009; 5: 63–5. / Prilepskaya V.N. *Novye vozmozhnosti i perspektivy sovremennoi kontratsepsi (klinicheskaiia lektiia)*. *Problemy reproduktivnoi kontratsepsi*. 2009; 5: 63–5. [in Russian]
  31. Сливанкова В.А., Аганезова Н.В., Линде В.А. Влияние контрацептивного кольца NovaRing на состояние слизистой оболочки шейки матки и биоценоз влагалища. *Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии. Материалы международного конгресса. Москва, 27–31 марта 2006 г.; с. 170.* / Slivankova V.A., Aganezova N.V., Linde V.A. *Vlianie kontratseptivnogo kol'tsa NovaRing na sostoianie slizistoi obolochki sheiki matki i biotsenoz vlagalishcha*. *Prakticheskaiia ginekologiya: ot novykh vozmozhnostei k novoi strategii. Materialy mezhdunarodnogo kongressa*. Moskva, 27–31 marta 2006 g.; s. 170. [in Russian]
  32. Тумбинская Л.В., Ворошилина Е.С., Донников А.Е. и др. Особенности биоценоза влагалища у женщин с нормальным и промежуточным типом мазка по результатам полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. *Акуш. и гинекол.* 2011; 1: 66–70. / Tumbinskaia L.V., Vorosbilina E.S., Donnikov A.E. i dr. *Osobennosti biotsenoza vlagalishcha u zhenitsin s normal'nyim i promezhutochnym tipom mazka po rezul'tatam polimeraznoi tsepoi reaktsii v rezhime real'nogo vremeni*. *Akush. i ginekol.* 2011; 1: 66–70. [in Russian]
  33. Хамошина М.Б., Тулутова М.С., Чотчаева А.И., Апресян С.В. Коррекция и профилактика нарушений биоценоза влагалища у беременных. *Доктор.Ру*. 2012; 75 (7): 78–9. / Khamoshina M.B., Tulutova M.S., Chotchaeva A.I., Apresian S.V. *Korreksiia i profilaktika narusnenii biotsenoza vlagalishcha u beremennykh*. *Doktor.Ru*. 2012; 75 (7): 78–9. [in Russian]
  34. Шалено К.В. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза. *Журн. акуш. и женск. болезней*. 2014; 63 (1): 26–32. / Shaleno K.V. *Otsenka sovremennykh metodov laboratornoi diagnostiki bakterial'nogo vaginoza*. *Zburn. akush. i zhensk. boleznei*. 2014; 63 (1): 26–32. [in Russian]
  35. Юдина М.А. Методы коррекции местного иммунитета у больных с бактериальным вагинозом. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 13 (6): 74–6. / Iudina M.A. *Metody korrektsii mestnogo immuniteta u bol'nykh s bakterial'nyim vaginozom*. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2013; 13 (6): 74–6. [in Russian]
  36. Wang J, Zhang R, Zhou L et al. *Lactobacillus inhibits adhesion of Staphylococcus aureus to HeLa cells. Sheng wu gong cheng xue bao. Chinese J Biotechnol* 2012; 28 (6): 715–25.
  37. Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. *The identification of vaginal Lactobacillus species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. J Infect Dis* 1999; 180 (6): 1950–6.

**Сведения об авторах**

**Прилепская Вера Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир., рук. научно-поликлиническим отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

**Летуновская Анна Борисовна** – аспирант ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: annletynovskaya@yandex.ru

**Донников Андрей Евгеньевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

E-mail: Donnikov@dna-technology.ru